Über das Terpineol.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 15. August 1891

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Ferdinand Goldstein

prakt. Arzt aus Berlin.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Robert Immerwahr, prakt. Arzt.
- Dr. med. Bernhard Dorn.
- Referendar Kurt Ackermann.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Dem

Andenken seiner teuren Mutter

sowie

seinem lieben Vater

gewidmet

vom

Verfasser.

Von den zahlreichen aus Pflanzen gewonnenen ätherischen Ölen sind uns nur wenige bekannt, die wie das Bittermandelöl und Zimmtöl eine chemische Verbindung darstellen — ersteres den Benzaldehyd, letzteres den Zimmtaldehyd, — die meisten bilden vielmehr ein Gemenge von einander mehr oder weniger ähnlichen Körpern und zwar sind es Kohlenwasserstoffe, denen von diesen bei weitem der erste Platz gebührt[1]). Das Vorkommen solcher chemischen Körper in den ätherischen Ölen ist seit lange bekannt, ebenso wie das häufige Vorkommen Sauerstoff haltiger Substanzen, ja man hielt die Anwesenheit oder das Fehlen dieser letzteren für wichtig genug, um danach die Einteilung der ätherischen Öle in Sauerstoff haltige und Sauerstoff freie zu machen. Die Sauerstoff freien Bestandteile waren vielfach Kohlenwasserstoffe von der Formel $C_{10}H_{16}$, man nannte sie Terpene, die Sauerstoff haltigen hatten oft die Formel $C_{10}H_{16}O$ und $C_{10}H_{18}O$, und man bezeichnet sie zweckmässig nach Wallachs Vorschlag mit dem zusammenfassenden Namen Campher[2]). Während also längst das Vorkommen solcher Verbindungen in den ätherischen Ölen bekannt war, ist es doch im wesentlichen erst als ein Verdienst Wallachs zu bezeichnen, Licht über diese Materie, wenigstens was die Terpene betrifft, verbreitet zu haben, denn durch ihn

[1]) Eulenburg, Encyklopädie: Öle.

[2]) Wallach, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1891, 1525.

sind ihre wichtigsten Eigenschaften festgestellt worden, er hat sich vor allem um die Constitution erfolgreich bemüht und endlich hat er die per nefas zu ihnen gerechneten Stoffe ausgeschieden und dadurch eine bedeutende Vereinfachung bewirkt. Wie eingangs erwähnt, haben die in den ätherischen Ölen vorkommenden Kohlenwasserstoffe häufig die Formel $C_{10}H_{16}$ und diese Körper sind es, die als die eigentlichen Terpene bezeichnet werden; es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass neben diesen noch andere terpenartige Kohlenwasserstoffe vorkommen, die die Formel C_5H_8 haben und Hemiterpene oder Pentene heissen und ausserdem Polyterpene von der Formel $(C_5H_8)x$. Für uns haben die eigentlichen Terpene Interesse; sie werden durch folgende Körper repräsentiert:

1. Pinen
2. Camphen
3. Fenchen
4. Limonen
5. Dipenten
6. Sylvestren
7. Phellandren
8. Terpinen
9. Terpinolen.

Ich will auf das chemische Verhalten der einzelnen Stoffe hier nicht genauer eingehen, es ist das für den Pharmakologen von geringerem Interesse; das Verhalten der ganzen Gruppe aber unter sich soll ausführlich dargelegt werden, denn, wie wir sehen werden, besitzen die Terpene eine eminente Fähigkeit, in einander überzugehen und dadurch wird es dem Pharmakologen nahe gelegt, falls ein Körper aus der Reihe einen bemerkenswerten Einfluss auf den Organismus hat, alle zu prüfen.

Erhitzt man Pinen stark, so geht dasselbe in Dipenten über und behandelt man es mit feuchter Salzsäure, so entsteht nicht Pinenchlorhydrat sondern Dipentenchlorhydrat, während, wenn man es mit Salpetersäure behandelt, Terpin bezw. Terpinhydrat gebildet wird. Ausser in Dipenten und seine Derivate kann Pinen durch feuchte Säuren auch in Terpinen, Terpinolen, Terpineol und schliesslich in Cineol übergeführt werden, allerdings nicht direkt, sondern durch das Terpin bezw. Terpinhydrat hindurch. Wallach fand diese Thatsache bei Gelegenheit der Untersuchung des von Wiggers entdeckten und von List bestätigten Terpinols[3]). Um diese Substanz aus dem krystallisierten Terpinhydrat so wie Wiggers darzustellen, wurde dasselbe mit Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure und endlich Kaliumdisulfat behandelt. Bei der Behandlung mit Schwefelsäure ging dabei ein auf Wasser schwimmendes Öl durch Destillation in die Vorlage über, das dreifach fractioniert werden konnte: die erste Fraction destillierte bei 179° über und enthielt einen Kohlenwasserstoff, Terpinen; die zweite Fraction ging bei 185—190° über und enthielt das Terpinolen; schliesslich ging bei 210—218° die dritte Fraction über, in der sich das Terpineol fand. Beim Behandeln mit Phosphorsäure verwandelt sich das Terpinhydrat zunächst in ein Öl, in dem sich das Terpinhydrat unverändert noch vorfindet. Wird das Gemisch erhitzt und durch einen absteigenden Kühler in die Vorlage getrieben, so erhält man eine Flüssigkeit, die nur aus zwei Fractionen besteht, von denen die eine zwischen 185 und 195° schmilzt und viel Terpinolen enthält, während die zweite zwischen 210 und 218° siedet und viel Ter-

---

[3]) Ann. Chem. und Pharm. 230, 247 ff.

pineol enthält; Terpinen entsteht hierbei gar nicht. Behandelt man Terpinhydrat mit Eisessig in analoger Weise, so entsteht fast nur das zwischen 210 und 218° siedende Terpineol und endlich wurde durch Kaliumdisulfat das Terpinhydrat in Dipenten und Terpineol und bei weiterem Erhitzen des letzteren mit Kaliumdisulfat das Ganze in Dipenten umgewandelt. Es zeigte sich bei den Versuchen, dass die Concentration der Säuren von Einfluss war auf die Menge der Producte; so entstand aus Terpinhydrat mit sehr dünner Schwefelsäure fast ausschliesslich Terpinen. Terpin hat die Formel $C_{10} H_{16} + 2 H_2 O$, die aus ihm hervorgehenden Körper werden infolge Wasserentziehung dargestellt.

Kehren wir zum Pinen zurück, so lässt sich aus dem Pinenchlorhydrat (künstlicher Campher) Camphen darstellen[4]) und zwar gelingt es nach Wallachs Angabe am besten aus einem Teil des Chlorids, einem Teil wasserfreien Natriumacetats, zwei Teilen Eisessig, wenn man das Gemisch 3 bis 4 Stunden auf 200° erhitzt[5]). Ältere Methoden sind umständlich, so aber erhält man reichlich Camphen, sobald nach dem Erhitzen die Masse im Dampfstrom, mit dem es sehr leicht flüchtig ist, überdestilliert wird.

Was das Limonen betrifft, so muss zunächst hervorgehoben werden, dass man bei allen Terpenen active und inactive Modificationen kennt. Das Limonen nun steht in sehr eigentümlicher Beziehung zum Dipenten. Mischt man Links-Limonen und Rechts-Limonen so, dass ein optisch inactiver Körper entsteht, so haben wir

---

[4]) Pinenchlorhydrat erhält man durch Einleiten trockner Salzsäure in Pinen. Annalen 239, 4.

[5]) l. c.

Dipenten dargestellt[6]); Dipenten verhält sich zum Rechts- und Links-Limonen wie Traubensäure zur Rechts- und Links-Weinsäure[7]).

Phellandren und Sylvestren müssen wir übergehen, denn beide Körper sind bisher nur sehr wenig gekannt.

Das noch übrigbleibende Terpen ist das Fenchen; dasselbe hat für uns untergeordnetes Interesse, da es die Fähigkeit, in andere Terpene überzugehen, mit den übrigen Repräsentanten der Gruppe nicht teilt; es ist aber sehr wichtig für das Verständnis des Camphers. Während nämlich früher derselbe als ein völlig alleinstehendes Individuum angesehen wurde, hat man jetzt durch das Fenchen ein Analogon in dem Fenchon gefunden. Fenchon verhält sich nämlich zum Fenchen genau so wie Campher zum Camphen[8]).

Es ist hiernach klar, dass den Terpenen eine sehr nahe Verwandtschaft unter einander eigen ist, so nahe, wie sie wohl für wenige chemische Körper erwiesen ist. Wenn nun, wie schon gesagt, ein Repräsentant der Gruppe therapeutisch als verwendbar sich gezeigt hat, so liegt es für den Pharmakologen nahe, alle zu prüfen, da sie sich ja möglicherweise auch in ihrer Wirkung auf den Organismus ähneln können. Von diesem Gesichtspunkt habe ich mich leiten lassen, als mir die Untersuchung des Terpineols von Herrn Geheimrat Liebreich empfohlen wurde. Die Richtung, in der ich vorging, liess ich mir durch das Terpentinöl geben. Der Hauptbestandteil desselben, sei es, dass es französisches, schwedisches oder russisches ist, wird immer durch das

---

[6]) Annalen 246, 225.
[7]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 24, 1530.
[8]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 24, 1530.

Pinen gebildet, also das Terpen, das wir als Ausgangspunkt für die anderen gewählt haben. Ein anderer Körper dieser Reihe, der sich, wie wir sahen, leicht aus dem Pinen entwickelt, und von dem sich wieder leicht das Terpineol herstellen lässt, wird ebenfalls längst zu therapeutischen Zwecken verwendet, ich meine das Terpinhydrat.

Bevor ich dazu übergehe, meine Resultate über das Terpineol mitzuteilen, will ich einiges zur Charakterisierung des Körpers geben. Er scheint zuerst von Deville dargestellt zu sein bei der Behandlung des Terpentinöls mit salpetersäurehaltigem Alkohol[9]), später fand ihn Tilden[10]) unter den Spaltungsproducten des Terpinhydrats, dann hat ihn Flavitzky aus dem Terpentinöl dargestellt[11]) und durch Wallach ist er eingehend studiert worden[12]). Die Darstellung geschieht nach der von Flavitzky l. c. angegebenen Methode aus einem Teil französischen Terpentinöls, anderthalb Teilen 90% Alkohol, einem halben Teil Schwefelsäure, indem man dies Gemisch zwölf Tage stehen lässt. Besser noch ist es, wenn man, wie Wallach verfahren ist, 25,0 Terpinhydrat mit 50,0 Phosphorsäure eine Viertelstunde lang kocht. Das Terpineol — Formel $C_{10} H_{16} . H_2 O$ — ist eine ölige Flüssigkeit von eigentümlichem, an Fliederduft erinnerndem Geruch. Sein Siedepunkt liegt um 218°, spec. Gew. 0.9387 bei 20°. Es ist unlöslich in Wasser, mit Wasserdämpfen jedoch flüchtig, ist löslich in alkoholhaltiger Schwefelsäure. Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid zerfällt es

[9]) Annalen 71, 351.

[10]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 12, 848. Journ. chem. Soc. 1878, 247. 1879, 287.

[11]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.

[12]) Annalen 230, 265.

zum Teil in Wasser und Links-Isoterpen, zum Teil bildet es ein oberhalb 200° siedendes Acetat $C H_3 COO C_{10} H_{17}$. Behandelt man es mit Salzsäure, so entsteht das Hydrochlorid $C_{10} H_{16} . 2 HCl$, dessen Schmelzpunkt bei 50° liegt, entsprechend entsteht durch Behandlung mit Jodwasserstoffsäure das Hydrojodid $C_{10} H_{16} . 2 HJ$ mit dem Schmelzpunkt bei 77°. Erhitzt man es mit Kaliumdisulfat auf 200°, so entsteht, wie wir schon gesehen haben, Dipenten. Kocht man es mit verdünnten Mineralsäuren, so entstehen Terpene, während bei mehrstündigem Kochen mit Phosphorsäure (spec. Gew. 1,12) Cineol gebildet wird. Lässt man es mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure in der Kälte stehen, so wandelt es sich wieder in Terpinhydrat zurück um, aus dem es darzustellen ist. Durch metallisches Natrium wird Wasserstoff abgeschieden[13]).

Wenn wir uns jetzt der Wirkungsweise des Terpineols zuwenden, so lautet die erste Frage, wirkt der Körper überhaupt? Dazu wurden folgende Versuche angestellt.

Versuch I.

Ein mittelgrosser, kräftiger Frosch wurde 12.15 in eine Glasschale gesetzt, in der sich 400 ccm Wasser mit 4 Tropfen Terpineol vermischt befanden.

Uhr	
12.15—12.20	Gewöhnliches Verhalten.
12.20—12.25	Der Frosch wurde unruhig, sprang lebhaft in der Glasschale umher.
12.25	Das Erregungsstadium hörte auf und machte einem ausgesprochenen Stadium

[13]) Beilstein, Handb. der org. Chemie III, 268.

der Trägheit Platz. Es wurden beim Kneifen mit der Pincette langsam geringe Abwehrversuche gemacht.

1.00 Die Erregbarkeit liess weiter nach; legte man das Tier auf den Rücken, so wurden keine Bewegungen gemacht, die gewöhnliche Lage einzunehmen.

1.10 Völlige Lähmung. Die Atmung war sistiert.

Um das Verhalten des Herzens übersehen zu können, wurde der Frosch jetzt gefenstert;

18 Herzschläge in $^1/_2$ Minute, seine Thätigkeit ist regelmässig.

1.35 Dasselbe Verhalten, 18 Herzschläge in $^1/_2$ Minute.

1.55 Status idem.

2.40 Der Frosch beginnt sich zu erholen, 18 Herzschläge in $^1/_2$ Minute; die Atmung ging wieder von statten; die Rückenlage wurde zwar noch beibehalten, beim Kneifen mit der Pincette wurden jedoch schon leichte Abwehrbewegungen gemacht.

2.50 Spontane Versuche, die Rückenlage mit der Bauchlage zu vertauschen.

Zur Feststellung, in welcher Weise die Lähmung zustande kommt, ob es eine centrale oder peripherische ist, wurde derselbe Frosch benutzt.

Nachdem die Lähmung eine vollständige geworden war, wurde die Haut am linken Oberschenkel mit der Schere gespalten, und der N. ischiadicus vorsichtig freipräpariert; derselbe wurde an einem Faden befestigt

und dann dicht oberhalb der Ligatur durchschnitten. Das periphere Ende wurde darauf mit dem elektrischen Strom in Verbindung gesetzt, es trat beim Schliessen des Stromes Zuckung ein. Darnach ist erwiesen, dass die Lähmung eine centrale ist.

Wie verhält sich nun das Terpentinöl hierzu? Da in der Litteratur sich meines Wissens keine Versuche finden, die in analoger Weise mit dem Terpentinöl angestellt sind, so setzte ich einen mittelgrossen, kräftigen Frosch in eine Glasschale, in der sich 500 ccm Wasser mit 5 Tropfen Terpentinöl befanden und zwar wurde dieser Versuch gleichzeitig mit dem ersten begonnen.

Versuch II.

Uhr	
12.15—12.20	Gewöhnliches Verhalten.
12.30	Erregung, der Frosch springt in dem Gefäss umher.
12.40	Gewöhnliches Verhalten.
1.00	Gewöhnliches Verhalten.
3.00	Gewöhnliches Verhalten.

Wir sehen also, dass bei gleichen Gaben von Terpineol und Terpentinöl ersteres auf Frösche schon stark einwirkt, während letzteres eine ganz unerhebliche Erregung, die möglicherweise eine zufällige war, hervorruft. Was die Wirkung kleiner Gaben Terpentinöl überhaupt auf den Frosch betrifft, so bewirken dieselben ebenfalls ein Erlöschen der Reflexerregbarkeit und zwar dadurch, dass die Reflexhemmungscentra gereizt werden[14]).

Es ist hiernach klar, dass beim Kaltblüter das Terpineol kräftiger wirkt als das Terpentinöl. Man könnte

[14]) Kobert und Köhler, Untersuchungen über das O-haltige Terpentinöl. Schmidts Jahrbücher 174.

freilich einwenden, dass Terpentinöl vielleicht nicht durch die Haut des Frosches hindurchzudringen vermag. Obgleich das nach Nothnagel wohl der Fall ist, so habe ich es doch vorgezogen, um sicher zu gehen, von beiden Substanzen je einen Tropfen direct unter die Haut zu bringen.

Versuch III.

Einem kleinen Frosch wurde 12.45 ein Tropfen Terpineol in öliger Lösung unter die Haut des Rückens gebracht.

Uhr

12.55 Lähmung; die Rückenlage wurde beibehalten, beim Kneifen mit der Pincette wurden ganz geringe Abwehrbewegungen gemacht.

1.10 Vollständige Lähmung; Aufhören der Atmung.

Zur Beobachtung des Herzens wurde das Herzfenster angelegt.

Die Herzaction war äusserst träge, 7 Contractionen fanden innerhalb $^1/_2$ Minute nur statt, dabei war die Systole kräftiger als die Diastole.

2.25 Nur noch vier Contractionen seitens des Herzens in $^1/_2$ Minute.

2.30 Die Kammern standen in Systole still, die Vorkammern contrahierten sich noch.

3.00 Vorkammern-Contractionen abgeschwächt.

3.15 Vollständiger Herzstillstand in Systole.

Auch bei diesem Frosch wurde der Ischiadicus freipräpariert, um die elektrische Erregbarkeit zu prüfen. Es ergab sich dasselbe Verhalten wie im ersten Falle, dass nämlich beim Reizen des peripheren Stumpfes Zuckung eintrat.

Zur Vergleichung mit dem Terpentinöl wurde in

Versuch IV

einem mittelkräftigen Frosch 12.30 ein Tropfen Terpentinöl in öliger Lösung unter die Haut gebracht. Bis 2.50 war keine Wirkung eingetreten. Demnach war es jetzt erwiesen, dass Terpineol beim Frosch schon wirkt, während Terpentinöl seinen Einflus noch nicht geltend macht.

Nach diesen Erfahrungen ging ich zu Versuchen an Warmblütern über. Es galt zunächst festzustellen, ob das Terpineol subcutan und per os gleichmässig resorbiert wird.

Versuch V und VI.

Einem Kaninchen (1600,0 schwer) wurden 2,0 Terpineol unter die Haut gespritzt, während gleichzeitig einem zweiten (1500,0 schwer) 2,0 in Emulsion per os mit der Schlundsonde gegeben wurden. Der Beginn der Versuche war 1.00. Am nächsten Morgen befand sich das Tier, welches die subcutane Gabe empfangen hatte, noch gänzlich ohne Beeinflussung; demnach wirkt das Terpineol subcutan gegeben nur ganz schwach. Das andere Tier aber gab sehr interessante Befunde.

Uhr

1.00 Das Tier wurde aufgespannt und ihm 2,0 Terpineol in Emulsion dargereicht.

1.28 Verlangsamung der Respiration und geringe Dyspnoe, 56 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.

1.30 Das Tier zeigte Lähmungserscheinungen, es vermochte sich nicht auf den Füssen zu halten und fiel auf die Seite.

1.36 47 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.

1.45 35 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.
2.06 35 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.
2.10 29 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.
2.20 33 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.

Ich hatte die Absicht, dem Tier eine letale Dose zu geben, um über einen Sectionsbefund zu verfügen und gab daher 2.45 noch 2,0 Terpineol.

2.50 103 Pulse in $^1/_2$ Minute.
3.20 34 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.
3.30 34 Atemzäge in $^1/_2$ Minute.
3.35 114 Pulse in $^1/_2$ Minute.

Hier wurde der Versuch unterbrochen, und das Tier in einen Käfig gesperrt. Soviel war klar, dass durch die Substanz die Respiration beeinflusst wird; nachdem anfänglich die Zahl der Atemzüge gesunken war, stieg sie um ein kleines später wieder an und hielt sich selbst nach erneuter Verabfolgung constant auf derselben Höhe.

Am nächsten Morgen hatte sich das Tier bedeutend erholt; es sass auf den Beinen im Käfig, frass auch hin und wieder. Die Respiration war immer noch beeinflusst, ausgesprochen dyspnoisch. Sehr merkwürdig war der

Harnbefund.

Ein charakteristischer Geruch war nicht eingetreten. Da der Harn trübe war, so wurde er zunächst filtriert und das Filtrat auf Eiweiss untersucht. Es wurde mit überschüssiger Essigsäure versetzt, und einige Tropfen Ferrocyankalium zugefügt, dabei trat eine ganz schwache Trübung, kein Niederschlag ein. Auch die Probe mit überschüssiger Salpetersäure sowie die Kochprobe ergaben nur eine ganz leichte Trübung. Es war also trotz

der enormen Dose von 4,0 keine erhebliche Albuminurie eingetreten. — Zur Untersuchung seines etwaigen Reductionsvermögens wurde der filtrierte Urin mit überschüssiger Natronlauge versetzt und dann Kupfersulfat zugefügt; es trat beim Kochen eine Farbenreduction ein, und später beim Erkalten setzte sich ein grünlicher Niederschlag ab. — Um das weitere Verhalten zu prüfen, wurde der Urin mit concentrierter Schwefelsäure versetzt; dabei trat zunächst eine Gelbfärbung ein, die weiter orange wurde und schliesslich beim Kochen ein tiefburgunderrotes Colorit annahm. Gleichzeitig wurde ein Geruch bemerkt, der an Cedernöl erinnerte. — Kochte man den Urin mit verdünnter Schwefelsäure, so trübte sich die Flüssigkeit und bei ihrem Erkalten schied sich eine gelbliche Masse ab, die sich an der Oberfläche sammelte, das Ganze roch auffallend stark nach Pfefferminzöl. Versetzte man jetzt die Flüssigkeit mit alkalischer Kupferlösung und kochte auf, so trat Reduction des Kupferoxydes zu gelbem Kupferoxydul ein. — Dies auffallende Verhalten veranlasste mich, den Urin weiter zu untersuchen. Ich versetzte 25,0 mit Schwefelsäure, kochte das Gemisch über directer Flamme und destillierte durch einen Kühler in die Vorlage; es ging eine wasserklare Flüssigkeit über, auf der eine ölige Schicht schwamm; das Destillat hatte den nämlichen an Pfefferminzöl erinnernden Geruch, dasselbe hatte keine reducierende Kraft, dagegen fand ich sie stark bei dem Rückstand. Ich glaube nach dieser Beobachtung, dass durch das Terpineol im Organismus ein Körper gebildet wird, über dessen Natur ich allerdings nichts zu sagen vermag, der aber aller Wahrscheinlichkeit nach an Glycuronsäure gebunden ausgeschieden wird. Wir hätten somit im Terpineol einen neuen Stoff, der das Auftreten

der Glycuronsäure im Urin bewirkt, ebenso wie sie von Schmiedeberg nach Fütterung mit Campher gefunden wurde, ferner von Kossel beim Eingeben von Phenetol, ausserdem ebenfalls von Schmiedeberg beim Darreichen von Phenol[15]). Ich behalte es mir vor, über diese Materie weitere Studien zu machen, insbesondere den Menthol ähnlich riechenden Körper zu untersuchen.

Am nächsten Tage war die Respiration immer noch erschwert, 53 mal in $^1/_2$ Minute, dabei zeigte sich deutlich eine Lähmung der Hinterbeine; setzte man das Tier aus dem Käfig heraus, so wurden sie nachgeschleppt. Der Harn verhielt sich analog dem des vorhergehenden Tages. Ich destillierte wieder ab und gewann dieselbe eigentümlich riechende Masse.

An den folgenden Tagen hatte der Harn nicht mehr die beschriebenen Eigenschaften, er gab mit Schwefelsäure weder den Niederschlag noch erzeugte er den eigentümlichen Geruch, auch reducierte er nicht mehr. Das Kaninchen zeigte noch die Lähmung der Beine, es magerte mehr und mehr ab, war aber am zehnten Tage noch am Leben*). — Ich sagte, dass das andere Tier, dem die Substanz subcutan beigebracht war, keine Wirkung zeigte. Ich bemerke hierzu, dass in einem Falle bei einem Kaninchen, dem ich ein halbes Gramm in öliger Lösung unter die Haut brachte, sehr deutliche Wirkung mit tötlichem Ausgang eintrat. Ich will den

---

[15]) Salkowski und Leube, Lehre vom Harn 272.

*) Das Tier ist inzwischen gestorben; bei der Section war das Herz fest contrahiert, die Lungen teilweise atelektatisch und hyperämisch, die Nieren ziemlich blutreich, eine deutliche Trübung der Epithelien war nicht vorhanden. Die Leber war ebenfalls blutreich, von tief dunkelbraunroter Farbe.

Fall nicht ausführlich beschreiben, denn ich halte es nicht für ausgeschlossen, dass bei diesem von den übrigen Beobachtungen so sehr abweichenden Falle von meiner Seite ein Fehler vorlag, das aber will ich sagen, dass das Tier ganz analoge Symptome wie die übrigen zeigte, und dass die Lunge bei der Section entsprechend der heftigen Dyspnoe starke Hyperämie zeigte.

Nach dem Genuss von Terpentinöl nimmt der Harn einen allgemein als veilchenartig bezeichneten Geruch an; das trifft jedoch nur bei kleinen Dosen zu, bei grossen tritt der charakteristische Geruch nicht ein. Ein Auftreten von Glycuronsäure im Urin ist meines Wissens beim Terpentinöl nicht beobachtet worden, dagegen ist es Baumann gelungen, das Terpentinöl selbst, nachdem es in grösserer Menge gefüttert war, aus dem Urin wieder darzustellen.

Bevor ich zu weiteren Tierversuchen komme, will ich einiges über das sonstige Verhalten des Terpineols anführen.

Es ist bekannt, dass über die antiparasitären Eigenschaften des Terpentinöls sehr von einander abweichende Ansichten existieren. Uskoff hält es für eitererregend ohne Mikroorganismen, ihm schliessen sich Rosenbach und Orthmann an; Strauss, Klemperer, Scheuerlen bezweifeln diese Thatsache, während Passet und Brewing unter sieben Versuchen sechsmal Eiterung ohne Kokken hervorriefen. Grawitz brachte Terpentinöl mit Eiterkokken in die Bauchhöhle, ohne dass üble Folgen eintraten, er hält sich nach seinen Beobachtungen für berechtigt, das Terpentinöl ein Antisepticum ersten Ranges zu nennen und empfiehlt, Metallinstrumente, die durch Sublimat Flecke bekommen und durch Carbolsäure rosten können, zwei Minuten in Terpentinöl zu legen,

sie wären dann sicher keimfrei[16]). Durch Christmas-Dircking-Holmfeld[17]) ist diese Ansicht widerlegt worden, denn diesem Forscher gelang es, aus Agarculturen des Staphylococcus aureus des Mikrococcus prodigiosus, sowie eines weissen Coccus, die fünf Stunden lang unter dem Einfluss des Terpentinöls belassen wurden, noch Culturen zu züchten, demnach ist das Terpentinöl nicht als ein Antisepticum ersten Ranges zu bezeichnen. Ich untersuchte nun das Verhalten des Terpineols in dieser Beziehung.

Versuch VII.

Die Bacterien, die ich benutzte, waren der Mikrococcus prodigiosus, Staphylococcus aureus und der Heubacillus. Ich goss zunächst sechs Gelatineplatten, drei waren mit Terpineol, drei ohne zur Controlle. Nachdem ich die Nährgelatine in den Reagenzröhren durch warmes Wasser verflüssigt hatte, setzte ich dem ersten Röhrchen zwei Platinösen Terpineol zu, setzte den Wattepfropf auf und bewirkte durch Hin- und Herschwenken eine möglichst gleichmässige Verteilung der schwer beweglichen Flüssigkeit, dann impfte ich die Parasiten und goss die Gelatine nach Erhitzen des Randes vom Reagenzrohr auf die wohl sterilisierte Glasplatte. So verfuhr ich sechsmal, liess nur bei den Controllröhren das vorherige Zusetzen des Terpineols fort. Als ich nach einigen Tagen die Culturen besah, waren alle ziemlich gleichmässig aufgegangen. Da aber zum Teil wohl wegen der sehr heftigen Hitze starke Verflüssigung eingetreten war, so wiederholte ich den Versuch mit Agar-Agar-Culturen.

---

[16]) Grawitz und de Bary, Über die Ursache der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virchows Archiv, Bd. 108.

[17]) Christmas-Dircking-Holmfeld, Centralblatt für Bakteriologie 2, 637.

Versuch VIII.

Die Bacterien waren dieselben. Ich verflüssigte das Agar-Agar in den Reagenzröhren durch Kochen im Wasserbade, kühlte dann in kaltem Wasser auf etwa 40° ab und verfuhr dann ebenso wie bei den Gelatineculturen, nur dass ich mich in diesem Falle nicht der Glasplatten sondern der Petrischen Schälchen bediente. Auch in diesem Falle gingen alle Culturen ziemlich gleichmässig auf. Ich halte daher das Terpineol für kein nennenswertes Antisepticum, so dass also in diesem negativen Punkte ein vollständiges Übereinstimmen mit dem Terpentinöl statt hat. Es soll ferner nicht verschwiegen werden, dass ich das aus dem Urin gewonnene Destillat auf sein Verhalten zu Bacterien prüfte. Ich goss Gelatine, die ich geimpft und mit dem Destillat versetzt hatte, in Petrische Schälchen, auch in diesem Falle gingen die Controllschalen mit den anderen in ziemlich gleicher Üppigkeit auf. Ich kam auf den Gedanken, die desinficierende Kraft des Destillats zu untersuchen, weil es ja möglich war, dass sich wirklich Menthol gebildet hatte im Organismus, dem ja eine sehr hohe Bacterien tötende Kraft zukommt.

Versuch IX.

Um festzustellen, ob das Terpineol im stande ist, dem Jodoform seinen Geruch zu nehmen, wurde folgender Versuch angestellt. 3,0 Jodoform wurden mit einigen Tropfen Terpineol in einem Glasschälchen zusammengerührt; das Gemisch hatte keine Spur mehr von dem unangenehmen Jodoformgeruch, sondern roch recht stark nach Terpineol, dessen Geruch, wie schon erwähnt, ein angenehmer ist. Nun wurden in

grössere Mengen Jodoform verwandt. 5,0 Jodoform wurden mit einem einzigen Tropfen Terpineol im Glasschälchen verrührt, und auch hierbei schwand der Jodoformgeruch völlig und machte einem angenehmen, schwachen Terpineolgeruch Platz. — Ich bemerke, dass man das Terpineol in der Parfumfabrikation angewandt hat und ein sehr angenehm nach Flieder riechendes Product dargestellt hat. Das Terpineol besitzt also im hohen Masse die Kraft, dem Jodoform seinen Geruch zu nehmen.

Das giftige Nieren reizende Terpentinöl wird in den verhältnismässig grössten Dosen bei der Phosphorvergiftung gegeben; daher ist ihm in solchen Fällen am meisten Gelegenheit geboten, Nephritis und Albuminurie zu erzeugen; es wäre als Fortschritt zu bezeichnen, wenn wir an seiner Stelle das weniger giftige Terpineol verwenden könnten. Bekanntlich wurde man auf das Terpentinöl als Antidot gegen Phosphor dadurch aufmerksam, dass man beobachtete, dass dem letzteren durch das Öl seine Leuchtkraft genommen wurde. Seitdem Lethely den Arbeitern in Phosphorfabriken empfohlen hatte, Terpentinölkapseln auf der nackten Brust zu tragen und damit Erfolg erzielt hatte, seitdem Personne Hunde, denen er 0,1—0,3 g Phosphor gab, durch 7,0—10,0 g Terpentinöl am Leben erhalten konnte, sah man in diesem ein specifisches Gegengift gegen Phosphor. Köhler machte weitere Studien und fand, dass O-haltiges Terpentinöl mit Phosphor eine Wallrath ähnliche Masse bildete, die keine giftigen Eigenschaften hatte[18]). Ich

[18]) Berlin. klin. Wochenschrift 1870.

untersuchte nun zunächst die Wirkung des Terpineols auf die Leuchtkraft des Phosphors im Mitscherlichschen Apparat.

Versuch XI.

Ein Erlenmeyersches Kölbchen wurde mit 20 ccm Wasser gefüllt und mit einem aufrechtstehenden Kühler in Verbindung gesetzt; das Wasser wurde durch einen Bunsenschen Brenner zum Sieden erhitzt und darauf einige Schwefelholzköpfe hineingeworfen. Nach einiger Zeit sah man darauf in dem Kühler das bekannte Leuchten des Phosphors. Jetzt wurden vier Tropfen Terpineol hineingegossen, die dicke Flüssigkeit lief langsam an dem Glasrohr hinab, und plötzlich verschwand die kleine Flamme im Kühler[19]). Das Terpineol benimmt demnach dem Phosphor seine leuchtende Kraft. Es wäre nun die nächste Frage, wie verhält sich der Körper im Organismus zum Phosphor. Leider kann ich darüber keine Mitteilungen machen, da meine hierüber angestellten Versuche noch zu keinem Abschluss geführt haben.

Wenden wir uns jetzt zum Tierversuch zurück, so lasse ich eine Reihe folgen, die die Ermittlung des Blutdrucks bezweckte. Für das Terpentinöl haben Kobert und Köhler ermittelt, dass der Blutdruck bei grossen Dosen sinkt[20]).

Versuch XII.

Ein graues Kaninchen 1700 g schwer wurde um 12 Uhr aufgespannt, darauf die linke Carotis frei präpariert und unterbunden. Nachdem ein Stück proximalwärts eine Klemmpincette angelegt war, wurde die Ar-

---

[19]) Der Versuch wurde natürlich im Dunkelzimmer ausgeführt.
[20]) l. c.

terie dicht unterhalb der Ligatur durchschnitten und eine Canüle eingelegt, die mit dem Hürtleschen Gummimanometer verbunden wurde.

Uhr	Puls in 10 Sec.	Blutdruck	Bemerkungen
12.35	44	95—120	Curve 1 normal.
12.45	44	95—120	Curve 2 normal.
12.44			Injection von $^1/_4$ Spritze Terpineol in die Bauchhöhle.
1.05	44	90—110	
		95—125	Curve 3.
1.20	45	85—110	
		90—120	Curve 4.
1.25			Injection von $^1/_4$ Spritze Terpineol in die Rückenhaut.
1.40	49	75—100	
		85—115	Curve 5.
1.55	48	80—105	
		85—115	Curve 6.
1.56			Injection von $^1/_4$ Spritze Terpineol in die Rückenhaut.
2.10	47	80—100	
		85—115	Curve 7.
2.25	46	80—105	
		90—115	Curve 8.
2.27			Injection von $^1/_2$ Spritze Terpineol in die Rückenhaut.
2.40	48	85—105	
		95—115	Curve 9.
2.55	47	85—105	
		95—115	Curve 10.

Dieser Versuch ist gewiss sehr instructiv für die Wirkungsweise des Terpineols. Nachdem die erste Dose in die Bauchhöhle injiciert war, sank der Blutdruck und hielt sich trotz weiterer Gaben unter die Haut constant auf derselben Höhe, während der Puls an Frequenz zunahm und ebenfalls ziemlich gleichmässig auf derselben Höhe sich hielt. Es ist wieder eine Bestätigung, dass

Terpineol subcutan nur minimal resorbiert wird. Beim Blutdruck sind von der Darreichung des Terpineols an von jeder Curve vier Zahlen angegeben. Dies ist deshalb geschehen, weil sehr grosse respiratorische Schwankungen eintraten und jedesmal der Gipfel und der Fuss der Schwankung verzeichnet wurde.

Um sicher festzustellen, ob auch bei grösseren subcutanen Gaben nichts resorbiert wird, wurde

Versuch XIII

angestellt. Ein schwarzes Kaninchen 1000 g schwer wurde um 12 Uhr aufgespannt, darauf so wie beim ersten Tier die Carotis unterbunden und mit dem Schreibhebel verbunden.

Uhr	Puls in 10 Sec.	Blutdruck	Bemerkungen
12.55	41	45—65	Curve 1 normal.
1.00			Injection von 2 g Terpineol in die Rückenhaut.
1.10	41	50—75	Curve 2.
1.30	40	40—65	Curve 3.
1.38			Injection von 1 Spritze Terpineol in die Rückenhaut.
1.50	40	50—70	Curve 4.
2.00	39	50—70	Curve 5.
2.15	40	50—70	Curve 6.
2.16			Injection von 1 g Terpineol in die Rückenhaut.
2.30	38	50—75	Curve 7.
2.31			Injection von 2 Spritzen Terpineol in die Rückenhaut.
2.35	37	45—70	Curve 8.
2.45	34	45—70	Curve 9.

Es erhellt hieraus, dass nach Injection von 1,0 der Blutdruck stieg und sich nach weiteren Injectionen von

zweimal ein Gramm constant erhielt und erst nach Application von 2 g auf einmal bis zur ursprünglichen Höhe zurücksank. Ich erkläre mir das so, dass ebenso wie beim Terpentinöl kleine Dosen ein Steigen des Blutdrucks bewirken und dass bei Einspritzung grösserer Mengen unter die Haut, wie schon mehrfach hervorgehoben, ganz kleine Quantitäten resorbiert werden.

Jedenfalls können wir uns auf diese Weise keine genügende Klarheit über die Wirkung des Terpineols auf den Blutdruck verschaffen, hierzu sind innerliche Gaben per os erforderlich. Was die Atmung bei dem Kaninchen betraf, so zeigte diese, wie aus der Tabelle hervorgeht, gar keine Beeinflussung, auch die Zahl der Atemzüge hielt sich ziemlich constant auf ein und derselben Höhe.

Versuch XIV.

Einem braunen Kaninchen 1200 g schwer wurde die rechte Carotis unterbunden, die Canüle eingeführt und diese mit dem Gummimanometer verbunden.

Uhr	Puls in 10 Sec.	Blutdruck	Bemerkungen
12.55	48	80—95	Curve 1 normal.
1.00			Darreichung von 1 g Terpineol in Emulsion durch die Schlundsonde.
1.15	47	60—70	Curve 2, das Tier atmet röchelnd.
		70—80	
1.30	48	60—70	
		75—85	Curve 3.
1.40			Darreichung von 1 g Terpineol durch die Schlundsonde.
1.41	48	55—70	
		70—80	Curve 4.
2.00	44	50—60	
		60—70	Curve 5.
2.10	48	45—60	
		60—70	Curve 6.

Uhr	Puls in 10 Sec.	Blutdruck	Bemerkungen.
2.30			2 g Terpineol per os dargereicht. Die Atmung ist sehr erschwert. 11 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.
2.50	40	45—55	
		65—75	Curve 7.

Dieser Versuch zeigt sehr deutlich, wie grosse Dosen Terpineol bei innerlicher Darreichung den Blutdruck herabsetzen, ganz analog dem Terpentinöl; ferner ist zu erkennen, wie die Atmung beeinflusst wird, indem Dyspnoe eintritt, und die Zahl der Atemzüge sich vermindert. Ja die Schwankungen, die an den Curven hervorgerufen wurden, waren so bedeutend, dass ich zweifelhaft war, ob das Sinken des Blutdrucks nicht vielleicht durch die Respirationsschwankungen bedingt war. Um dies zu ermitteln, wurde in

Versuch XV

folgendermassen verfahren. Einem braunen Kaninchen 1100 g schwer wurde die Trachea freipräpariert, die Tracheotomie ausgeführt und eine Canüle eingelegt; darauf wurde die rechte Carotis mit dem Schreibhebel verbunden.

Uhr	Puls in 10 Sec.	Blutdruck	Bemerkungen
11.05	48	55—70	Curve 1 normal, Darreichung von 1 g Terpineol in Emulsion mittelst der Schlundsonde.
11.55			18 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.
12.00	48	55—70	Curve 2.
12.10	47	50—60	Curve 3.
12.15			1 g Terpineol in Emulsion.
12.35	45	35—55	Curve 4, die Bewegungsfähigkeit ist herabgesetzt, beim Kneifen in den Schwanz werden träge Abwehrbewegungen ausgeführt. 15 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.

Uhr	Puls in 10 Sec.	Blutdruck	Bemerkungen.
12.50	43	35—50	Curve 5.
12.55			1 g Terpineol in Emulsion.
1.00	38	25—45	
		30—55	Curve 6.
1.30	39	25—40	
		35—40	Curve 7, 13 Atemzüge in $^1/_2$ Minute.

Dieser Versuch zeigt deutlich, dass grosse Dosen Terpineol den Blutdruck herabsetzen, ebenso wird die Pulsfrequenz und die Zahl der Atemzüge vermindert; die Respirationsschwankungen waren bis auf die letzten beiden Curven, wo sie sich wieder zeigten, aufgehoben. Das Sinken des Blutdrucks in der vorigen Tabelle war demnach nicht secundär durch die Atmung hervorgerufen, sondern genuin durch unser Mittel erzeugt.

Zum Vergleich mit dem Terpentinöl könnte ich auf die schon mehrfach citierte Arbeit von Kobert und Köhler sowie auf die Dissertation des ersteren[21]) verweisen. Ich habe jedoch vorgezogen, wenigstens in einem Versuche mich von der Wirkung des Terpentinöls auf den Blutdruck zu überzeugen. Ich will mich hierbei kurz fassen.

Versuch XVI.

Das Tier wurde so behandelt wie in dem letzten Versuche, die Tracheotomie wurde ausgeführt und die rechte Carotis unterbunden, darauf wurde zunächst 1 g Terpentinöl in Emulsion gegeben. Der Blutdruck sank rasch und hielt sich mit geringer Schwankung bei weiterer Darreichung von einem Gramm auf derselben Höhe.

Wenn ich jetzt recapituliere und daran anschliessend einige Folgerungen ziehe, so kann letzteres nur mit aller Reserve geschehen, da die Arbeit die Materie nicht

[21]) Kobert, Über Terpentinölwirkung.

in erschöpfender Weise behandeln will; die Versuche sind im wesentlichen mit grossen Dosen ausgeführt und es ist mir wahrscheinlich, dass das Terpineol ebenso wie das Terpentinöl den Organismus in ganz anderer Weise bei kleinen Dosen beeinflusst. Der Schluss, den ich aber doch ziehen möchte ist der, dass das Terpineol auch in seiner Wirkung auf den Organismus eine grosse Ähnlichkeit mit dem Terpentinöl verrät. Es setzt den Blutdruck in grossen Dosen herab, wirkt lähmend auf die Respiration sowie auf die motorischen Centren im Rückenmark. Die Wirkung auf die Nieren ist in sehr grossen Dosen unverkennbar, jedoch schwächer als beim Terpentinöl. Dem Phosphor benimmt es ebenso wie das Terpentinöl das Leuchten, antiparasitäre Eigenschaften besitzt es nicht, dagegen ist es ein gutes Desodozanz.

Endlich sei es mir gestattet, über den Körper, den wir als Zwischenglied zwischen Terpentinöl und Terpineol bezeichnet haben und der unter den neueren Arzneimitteln eine Rolle spielt, das Terpin bezw. Terpinhydrat, einige vergleichende Bemerkungen anzuführen. Die ersten Versuche wurden von Lépine in Lyon angestellt; er fand, dass das Mittel ähnlich wie Terpentinöl auf Nieren, Respirationsorgane und Nervensystem wirkt. Kleine Dosen vermehren die Bronchialsecretion, während grössere dieselbe vermindern. Diese Secretion beschränkende Kraft wurde später von Kien, Clermont, Ferreira und anderen bestätigt, nur Guelpa konnte sich von dem therapeutischen Wert des Mittels nicht überzeugen und verwirft es daher. Das Mittel kann nach den bisherigen Erfahrungen lange Zeit hindurch genommen werden, ohne dass störende Nebenerscheinungen eintreten[22]).

---

[22]) S. Rabow, Therapeut. Monatshefte 1887.

Wir sehen also, dass den chemisch einander so ähnlichen Stoffen auch eine unstreitbar ähnliche Wirkung im Organismus zukommt. Das Gebiet der Terpene ist noch durchaus nicht völlig erforscht und es ist wohl möglich, dass, wenn die Chemie hier zu weiteren Erfahrungen gelangt ist, auch der Pharmakologie wertvolle Körper sich erschliessen werden.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Liebreich, meinem hochverehrten Lehrer, für die Anregung zu dieser Arbeit sowie Herrn Dr. Langgaard für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Thesen.

I.

Dem Terpentinöl sind desinficierende Eigenschaften abzusprechen.

II.

Bei allen durch mechanische Hindernisse bewirkten Darmverschlüssen ist nur auf operativem Wege Heilung zu erzielen.

III.

Die Ausführung von Operationen an unheilbar kranken Menschen zum Zwecke des Versuchs ist nicht strafbar, wenn durch dieselben weder der Exitus beschleunigt noch eine Verschlimmerung herbeigeführt wird.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Karl Ferdinand Ludwig Goldstein, evangelischer Confession, Sohn des Kaufmanns Moritz Goldstein und dessen Gattin Toni, geb. Marx (†) wurde am 7. März 1865 zu Berlin geboren. Er besuchte daselbst das Friedrichs-Gymnasium, welches er Michaelis 1884 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Sein erstes Semester studierte er in Leipzig, sein zweites in Heidelberg, die übrigen in Berlin; während der gesamten Studienzeit war er bei der medicinischen Facultät inscribiert. Die ärztliche Vorprüfung bestand er zu Berlin am 26. Juli 1886, das Examen rigorosum am 25. Juli 1889 und erhielt, nachdem er das Staatsexamen ebenfalls in Berlin bestanden hatte, am 15. Juli 1890 die Approbation als Arzt. Er diente mit der Waffe beim Garde-Füsilier-Regiment vom 1. Oct. 1886 bis 1. April 1887, den sechsmonatlichen Rest absolvierte er als Einjährig-Freiwilliger Arzt beim 3. Garde-Grenadier-Regiment Königin Elisabeth.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Kliniken, Kurse und Vorlesungen folgender Herren:

Leipzig: Braune, His, Marschall, Wiedemann.

Heidelberg: Bunsen, Gegenbaur, Quincke.

Berlin: Bardeleben, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Bramann, Fränkel, Fritsch, Gusserow, Hartmann, v. Hofmann, Koch, Kossel, Leyden, G. Lewin, Liebreich, Martin, Schulze, Schweigger, Silex, Veit, R. Virchow, Vowinkel, Waldeyer, Wider, Wolff.

Allen diesen, seinen verehrten Lehrern, spricht Verfasser an dieser Stelle seinen aufrichtigsten Dank aus.